



MINISTERO DELL'INDUSTRIA DEL COMMERCIO E DELL'ARTIGIANATO

D. G. P. I. - UFFICIO CENTRALE BREVETTI

BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE

N. ~~1214644~~

Il presente brevetto viene concesso per l'invenzione oggetto della domanda sotto specificata:

N. DOMANDA	Anno	Cod. Prov.	U.P.I.C.A.	CODICI	DATA PRES. DOMANDA						P
					S	M	A	H	M		
2315885		15	MILANO	210581012850000000							

CofD

TITOLARE CONSIGLIO NAZIONALE DELLE RICERCHE
A ROMA

TITOLO COMPOSTI ETEROCICLICI DOTATI DI
ATTIVITA' TERAPEUTICA.

INV. DES. LORENZO PECORI VETTORI
GABRIELLA AUZZI MATTIOLI
FABRIZIO BRUNI
ANNARELLA COSTANZO
RENATO PIRISINO

IL DIRETTORE

Roma, li 18 GEN. 1990

Registro A

Protocollo n° 23158 A/85



MINISTERO DELL'INDUSTRIA DEL COMMERCIO E DELL'ARTIGIANATO

Ufficio Provinciale Industria Commercio e Artigianato di Milano

COPIA DEL VERBALE DI DEPOSITO PER BREVETTO D'INVENZIONE INDUSTRIALE

L'anno 1985 il giorno dieci

del mese di dicembre

la Ditta **CONSIGLIO NAZIONALE DELLE RICERCHE**
~~XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX~~

di nazionalità italiana con sede in ROMA
~~XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX~~

a mezzo mandatari: **Giuseppe BIANCHETTI - Mauro BRACCO - Marina BIANCHETTI - Fabrizio MINOJA**
ed elettivamente domiciliato agli effetti di legge a Milano - Via Senato, 24
presso **STUDIO CONSULENZA BREVETTUALE S.r.l.**
ha presentato a me sottoscritto:

- Domanda in bollo per la concessione di un **BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE**

avente per

TITOLO:

"COMPOSTI ETEROCICLICI DOTATI DI ATTIVITA' TERAPEUTICA"

Inventori designati: 1. Lorenzo Pecori Vettori - 2. Gabriella Auzzi Mattioli
3. Fabrizio Bruni - 4. Annarella Costanzo - 5. Renato
Pirisino

Priorità della domanda di brevetto in: ===

corredata di:

- Descrizione in duplo di n. 24 pagine di scrittura.
- ~~Disegno XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX~~
- Lettera d'incarico - ~~XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX~~ (con riserva)
- ~~Documenti di XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX~~
- ~~Attestazione di XXXXXXXXXXXXXXXXXX~~
- Atto di designazione dell'inventore.
- Attestazione di versamento sul c/c postale n.00668004 intestato all'Ufficio del Registro tasse e concessioni di Roma di L. 272.000= emessa dall'Uff. Postale di Milano 57 il 9/12/85 n. 149
- Marca da bollo da L.3.000.-

Il trovato di cui alla presente domanda non costituisce oggetto di altri depositi di uguale contenuto, dovunque effettuati in Italia in pari data, da parte del medesimo titolare.

La domanda, le descrizioni ed i disegni sopraelencati sono stati firmati dal richiedente e da me controllati e bollati col timbro d'ufficio

IL DEPOSITANTE



L'UFFICIALE ROGANTE

Idillia Russo

p. il Direttore
(Benito Boschetto)
IL CAPO DELL'UFFICIO BREVETTI

Dr. M. Sarda

Per copia conforme all'originale
"Si precisa che per tale domanda e allegati l'imposta di bollo è stata esposta conformemente alla circolare n° 163/83 dell'U.C.B., con riserva di eventuali integrazioni che saranno dato stesso richieste in sede di concessione."

1997 M On.le Ministero dell'Industria, Commercio e
Artigianato

Ufficio Centrale Brevetti

R O M A

Il CONSIGLIO NAZIONALE DELLE RICERCHE,

di nazionalità italiana,

con sede in Piazzale Aldo Moro, 7 - ROMA,

a mezzo mandatarî Signori Giuseppe Bianchetti ed

altri (vedi lettera d'incarico) dello Studio

Consulenza Brevettuale s.r.l. ed elettivamente

domiciliato a tutti gli effetti di legge presso i

mandatarî suddetti a Milano, Via Senato n.24,

c h i e d e

che le venga concesso un attestato di brevetto per

invenzione industriale dal titolo:

"COMPOSTI ETEROCICLICI DOTATI DI ATTIVITA' TERAPEU-
TICA".

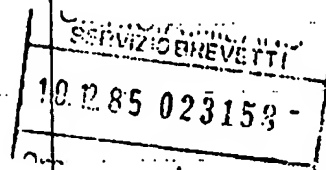
Inventori designati: 1. Lorenzo Pecori Vettori - 2. Gabriel

la Auzzi Mattioli - 3. Fabrizio Bruni - 4. Annarella Costanzo - 5.

Renato Pirisino. Documentazione allegata:

- 1) Descrizione in duplo;
- 2) Lettera d'incarico (con riserva);
- 3) Atto di designazione degli inventori;
- 4) Attestazione di versamento sul c/c n.00668004

di L. 272.000= emessa in data 9/12/1985 al n.



23158 A/ 85

149 ;

5) Marca da bollo da L. 3.000= per il rilascio
dell'attestato.

Con ossequi.

Milano, 10 dicembre 1985

Il Mandatario
(Dr. Fabrizio Minoja)
dello Studio Consulenza Brevettuale s.r.l.

Fabrizio Minoja



CONTI CORRENTI POSTALI
ATTESTAZIONE di L. 272.000*
di un versamento
Lire *duecentotrentaduemila*

sul C/C N. *C/C N. 00668004*
intestato a **UFFICIO DEL REGISTRO PER LE TASSE**
SULLE CONCESSIONI GOVERNATIVE - ROMA
eseguito da *Studio Consulenza Brevettuale s.r.l.*
residente in *Via Senato, 24-20121 MILANO*

SPAZIO RISERVATO AI CORRENTISTI POSTALI
Titolare del C/C N. _____

addi *9/12/85*
Bollo lineare dell'Ufficio accettante
149 *149*
UFFICIALE POSTALE
Bollo e data _____ N. _____
del bollettario ch 9
data _____ progress _____

23158 A/ 85

ALLEGATO A

Rettifiche alla descrizione della domanda di brevetto per invenzione industriale depositata a Milano in data 10 dicembre 1985 al n. 23158 A/85 a nome: CONSIGLIO NAZIONALE DELLE RICERCHE - Piazzale Aldo Moro, 7 - ROMA, dal titolo: "COMPOSTI ETEROCICLICI DOTATI DI ATTIVITA' TERAPEUTICA" contenute in n. 12 postille richieste con istanza depositata in data **19 MAR. 1987**

POSTILLA N. 1

A pagina n. 8, sesta riga dall'alto, sostituire:

"nilpirrol-2-il)amminometilen-3-ossibutanoico" con

"nilpirrol-2-il)amminometilen-3-ossobutanoico".

POSTILLA N. 2

A pagina n. 10, quarta riga dall'alto, sostituire "3" con "2".

POSTILLA N. 3

A pagina n. 10, sesta riga dal basso, sostituire:

"pirrol-2-il)amminometilen-2-ossipropanoico" con

"pirrol-2-il)amminometilen-2-ossopropanoico".

POSTILLA N. 4

A pagina n. 11, sopprimere la sesta riga dall'alto e inserire quanto segue:

"4-Idrossimetil-7-fenil-8-ciano-pirrolo/1,2-a7pirimidina".

• POSTILLA N. 5

A pagina n. 14, sopprimere la seconda riga dall'alto e inserire quanto segue:

"Acido 4-metil-7-fenil-8-amminocarbonil-pirrolo/1,2-a/pirimidin-3-".

POSTILLA N. 6

A pagina n. 14, sopprimere la decima riga dall'alto e inserire quanto segue:

"Acido 7-fenil-8-amminocarbonil-pirrolo/1,2-a/pirimidin-4-carbossilico".

POSTILLA N. 7

A pagina n. 15, sopprimere la nona riga dall'alto e inserire quanto segue:

"3-Acetil-4-metil-7-fenil-8-ciano-pirrolo/1,2-a/pirimidina".

POSTILLA N. 8

A pagina n. 15, settima riga dal basso, inserire quanto segue dopo "d'etile": "in 30 ml di etanolo".

POSTILLA N. 9

A pagina n. 16, sopprimere l'undicesima riga dal basso e inserire quanto segue:

"1,4-Diidro-1-etil-7-fenil-8-amminocarbonil-pirrolo/1,2-a/pirimidin-".

POSTILLA N. 10

A pagina n. 17, decima riga dal basso, sostituire:

"1,4-diidro-4-ossi-7-fenil-8-ciano-" con

← segue postilla n. 10

"1,4-diidro-4-osso-7-fenil-8-ciano-".

POSTILLA N. 11

A pagina n. 18, dodicesima riga dall'alto; sostituire:

"1,4-diidro-1-etil-4-ossi-7-fenil-" con

"1,4-diidro-1-etil-4-osso-7-fenil-".

POSTILLA N. 12

A pagina n. 18, sopprimere le righe dalla terza alla quinta dal basso e inserire quanto segue:

"Analisi elementare: per $C_{19}H_{17}N_3O_3$ (335,35)

calc. % C = 68,05; H = 5,11; N = 12,53;

trov. % C = 68,22; H = 5,03; N = 12,69.".

Per approvazione.

Milano, 19 marzo 1987

Il Mandatario
(Dr. Fabrizio Minoja)
dello Studio Consulenza Brevettuale s.r.l.

Fabrizio Minoja



1997 M. DESCRIZIONE dell'invenzione industriale dal titolo:

FM/sm

"COMPOSTI ETEROCICLICI DOTATI DI ATTIVITA' TERAPEUTICA"

a nome: CONSIGLIO NAZIONALE DELLE RICERCHE

a : Piazzale Aldo Moro, 7 - ROMA

di nazionalità italiana ed elettivamente domiciliato a tutti

gli effetti di legge presso i mandatarî Signori Giuseppe

Bianchetti ed altri (vedi lettera d'incarico) dello Studio

Consulenza Brevettuale s.r.l. - Via Senato n.24 - Milano

Inventori designati: 1. Lorenzo Pecori Vettori

2. Gabriella Auzzi Mattioli

3. Fabrizio Bruni

4. Annarella Costanzo

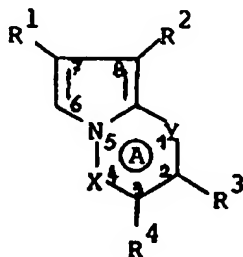
5. Renato Pirisino

Depositata il 10 dicembre 1985 al n.

23158 A/ 85

R I A S S U N T O

L'invenzione riguarda derivati pirrolici di formula generale I



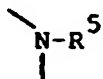
(I)

in cui R¹ rappresenta: idrogeno, metile, cicloalchile, fenile eventualmente sostituito, tienile, 2,3 o 4-piridile; R² può essere: idrogeno, gruppo amminico, amminometilico, carbossi-

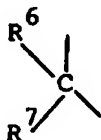
- 2 -

lico, carboammidico o un cianogruppo; R^3 può rappresentare: idrogeno alchile lineare o ramificato, fenile eventualmente sostituito, gruppo alcossicarbonilico; R_4 può essere: idrogeno, metile, etile, fenile eventualmente sostituito, gruppo alcossicarbonilico, gruppo acetilico.

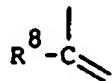
L'anello A può contenere uno o due doppi legami: quando l'anello A contiene un solo doppio legame nella posizione 2-3, Y rappresenta un gruppo di formula



in cui R^5 rappresenta un idrogeno, un alchile lineare o ramificato, un benzile e X rappresenta un gruppo metilenico o un gruppo di formula



in cui R^6 e R^7 , considerati assieme costituiscono un gruppo carbonilico, oppure uno dei due è idrogeno e l'altro alchile lineare o ramificato, fenile eventualmente sostituito, o un gruppo alcossicarbonilico. Quando l'anello A contiene due doppi legami nelle posizioni 1-2 e 3-4, Y rappresenta un atomo di azoto e X un gruppo di formula IV



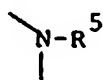
in cui R^8 rappresenta idrogeno, alchile lineare o ramificato, fenile o gruppo alcossicarbonilico.

Fanno parte dell'invenzione i sali dei composti di formula I, l'attività terapeutica dei composti di formula I, i metodi di pre

- ### DESCRIZIONE DELL'INVENZIONE

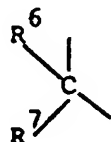
(I)

L'anello A può contenere uno o due doppi legami; quando l'anello A contiene un solo doppio legame nella posizione 2-3, Y rappresenta un gruppo di formula



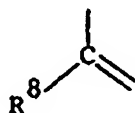
dove R^5 rappresenta idrogeno, alchile lineare o ramificato con

- 1-4 atomi di carbonio, benzile e X rappresenta un gruppo metilico o un gruppo di formula



in cui R^6 e R^7 , considerati assieme, costituiscono un gruppo carbonilico, oppure uno dei due è idrogeno e l'altro è un alchile lineare o ramificato con 1-4 atomi di carbonio, fenile eventualmente sostituito, in particolare con gruppi idrossi, o un gruppo alcossicarbonilico con 1-2 atomi di carbonio.

Quando l'anello A contiene due doppi legami nelle posizioni 1-2 e 3-4, Y rappresenta un atomo d'azoto e X un gruppo di formula



dove R^8 rappresenta idrogeno, alchile lineare o ramificato con 1-4 atomi di carbonio, fenile o un gruppo alcossicarbonilico con 1-2 atomi di carbonio.

Fanno anche parte integrante della presente invenzione i sali dei composti di formula I ottenibili sia con acidi inorganici che organici farmaceuticamente accettabili, nonché le forme idrate dei composti di formula I e/o dei sali.

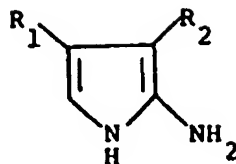
In J. Med. chem. 1983, 26, 1706 e in Il Farmaco ed. sc., 1981, 36, pp. 344, 441 e 682 sono descritti derivati di pirazolo/1,5-a/pirimidine dotati di attività antiinfiammatoria e privi di attività ulcerogena.

Si è ora trovato che i composti di formula I sono dotati di attività antiinfiammatoria, antipiretica ed analgesica almeno in parte superiore a quella dei predetti derivati e sono in grado di inibire le lesioni gastriche indotte da noti agenti ulcerogeni quali fenilbutazone o indometacina, quando somministrati contemporaneamente ad essi.

I composti di formula I non interferiscono con la biosintesi delle prostaglandine, probabile causa dell'effetto gastrotossico dei farmaci antiinfiammatori noti, e devono probabilmente parte delle loro proprietà a un effetto sul Sistema Nervoso Centrale. I composti I sono pertanto utili in terapia umana e costituiscono quindi un oggetto dell'invenzione anche composizioni farmaceutiche contenenti come principio attivo almeno uno dei composti di formula I o dei suoi sali, in associazione con gli ingredienti di impiego convenzionale in tecnica farmaceutica. Dette forme farmaceutiche, che possono eventualmente contenere altri principi attivi, possono essere somministrate per via orale, parenterale, rettale o topica sotto forma ad esempio di capsule, compresse, bustine, sciroppi, fiale, supposte, creme, unguenti, lozioni, pomate.

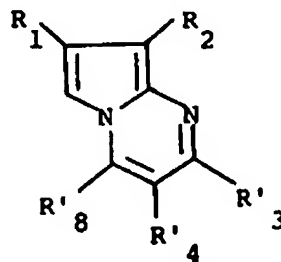
Fanno parte dell'invenzione anche i metodi di preparazione dei composti di formula I caratterizzati dal fatto che si condensano 2-amminopirroli di formula II

- 6 -



(II)

in cui R_1 e R_2 hanno i significati sopra precisati, con chetoesteri quali etossimetilenacetoacetato di etile, etossimetilenpiruvato di metile, acetonossalato di etile, pivaloilpiruvato di etile, ottenendo, eventualmente dopo riscaldamento, composti di formula Ia

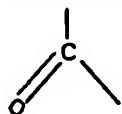


(Ia)

in cui R_1 e R_2 hanno i significati sopra precisati e, a seconda dei chetoesteri impiegati, R'_3 è idrogeno, alchile C_1-C_4 , o un gruppo alcossicarbonilico; R'_4 rappresenta idrogeno, un gruppo acetile, o un gruppo alcossicarbonilico; R'_8 alchile C_1-C_4 o un gruppo alcossicarbonilico.

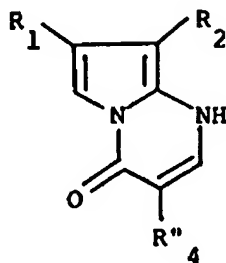
I composti Ia possono quindi eventualmente essere trasformati negli altri composti di formula I, ricorrendo ad esempio a reazioni di idrogenazione catalitica per ottenere i composti 1,4-diidro ed eventuale successiva alchilazione dell'azoto in posizione 1 o idrolisi dei gruppi alcossicarbonilici eventualmente presenti.

I composti di formula I in cui X rappresenta un gruppo di formula



sono invece ottenuti per condensazione dei deriva-

vati pirrolici di formula II con sodioformilacetato di etile o etossimetilenmalonato dietilico, ottenendo i composti di formula Ib



(Ib)

in cui R_1 e R_2 hanno i significati sopra precisati e R''_4 ; a seconda del composto dicarbonilico impiegato, è idrogeno o alcossicarbonile.

I composti Ib possono quindi essere alchilati all'azoto in posizione 1 con alogenuri alchilici di formula $R_5\text{Hal}$, dove Hal è Cl, Br o I, in solventi quali dimetilformammide o dimetilsolfossido.

Qualora R''_4 rappresenti un gruppo alcossicarbonile, questo può essere idrolizzato e quindi eventualmente eliminato per decarbossilazione.

I seguenti esempi non limitativi illustrano ulteriormente l'invenzione.

ESEMPIO 1

Estere etilico dell'acido 4-metil-7-fenil-8-cianopirrolo/1,2-a/-
pirimidin-3-carbossilico

1° Metodo

3,7 Grammi di 2-ammino-3-ciano-4-fenilpirrolo e 3,4 g di

etossimetilenacetoacetato d'etile sono sciolti in 20 ml di etanolo. Dopo aver agitato accuratamente la miscela la si lascia a riposo per un'ora, durante la quale si separa un solido di color giallo intenso che raccolto si purifica per lavaggio con etanolo: l'estere etilico dell'acido 2-(3-ciano-4-fenilpirrol-2-il)amminometilen-3-ossibutanoico così ottenuto ha p.f. 184-187°C (non corr.). In 20 ml di acido acetico si scioglie 1 g dell'estere precedentemente preparato ed agitando si fa bollire a riflusso la soluzione per 30 minuti. Per raffreddamento cristallizza il prodotto che raccolto ed essiccato ha p.f. 209-211°C (non corr.).

2° Metodo

3,7 Grammi di 2-ammino-3-ciano-4-fenilpirrolo e 3,4 g di etossimetilenacetoacetato d'etile sciolti in 50 ml di etanolo sono scaldati a riflusso per un'ora. Dopo raffreddamento si raccoglie il solido giallo separatosi che si ricristallizza da acido acetico. Il prodotto ottenuto ha lo stesso punto di fusione di quello ottenuto con il metodo precedente sia da solo che in miscela.

Analisi elementare: per $C_{18}H_{15}N_3O_2$ (305,34)

calc. % C = 70,81; H = 4,95; N = 13,76;

trov. % C = 70,66; H = 4,80; N = 13,64.

ESEMPIO 2

Estere etilico dell'acido 1,4-diidro-4-metil-7-fenil-8-ciano-
pirrolo/1,2-a/pirimidin-3-carbossilico

1° Metodo

In 60 ml di metanolo si scioglie a caldo 1 g di estere etilico dell'acido 4-metil-7-fenil-8-cianopirrolo/1,2-a/pirimidin-3-carbossilico, preparato come descritto nell'esempio 1. Alla soluzione si aggiunge a piccole porzioni 0,5 g di sodio boroidruro. Durante l'addizione si ha sviluppo di gas e la soluzione passa da color giallo intenso a giallo chiaro. Dopo raffreddamento e per aggiunta di acqua precipita un solido bianco che raccolto si cristallizza da metanolo. Il prodotto puro ha p.f. 250-253°C (non corr.).

2° Metodo

In 200 ml di metanolo si sciolgono 0,5 g di estere etilico dell'acido 4-metil-7-fenil-8-cianopirrolo/1,2-a/pirimidin-3-carbossilico. Alla soluzione si aggiungono 0,4 g di carbone palladiato al 5% e si procede all'idrogenazione in apparecchio di Parr a 2,5 atm. per 12 ore. Dopo filtrazione ed evaporazione del filtrato si cristallizza il residuo da metanolo: p.f. 250-253°C (non corr.).

Analisi elementare: per $C_{18}H_{17}N_3O_2$ (307,36)

calc. % C = 70,34; H = 5,58; N = 13,67;

trov. % C = 70,10; H = 5,39; N = 13,56.

ESEMPIO 3

Estere etilico dell'acido 1,4-diidro-1,4-dimetil-7-fenil-8-ciano-pirrolo/1,2-a/pirimidin-3-carbossilico

In 30 ml di dimetilformammide si sospendono 0,4 g di estere etilico dell'acido 1,4-diidro-4-metil-7-fenil-8-cianopirrolo/1,2-a/pirimidin-3-carbossilico, ottenuto come descritto nell'esempio 3. Alla sospensione si aggiungono 0,16 ml di iodometano e 0,2 g di potassio carbonato anidro. Si agita la miscela a 50°C per 8 ore. Dopo raffreddamento e per aggiunta di acqua si separa un solido chiaro che si cristallizza da etanolo. Il prodotto analiticamente puro ha p.f. 185-187°C (non corr.).

Analisi elementare: per $C_{19}H_{19}N_3O_2$ (321,38)

calc. % C = 71,01; H = 5,96; N = 13,07;

trov. % C = 70,89; H = 5,77; N = 12,82.

ESEMPIO 4

Estere metilico dell'acido 7-fenil-8-cianopirrolo/1,2-a/pirimidin-4-carbossilico

In 20 ml di etanolo si sciolgono 3,7 g di 2-ammino-3-ciano-4-fenilpirrolo e 3,16 g di etossimetilenpiruvato di metile. Dopo agitazione si lascia la miscela a riposo per 30 minuti durante i quali si separa un solido rosso intenso, che raccolto si lava con etere. L'estere metilico dell'acido 3-(3-ciano-4-fenilpirrol-2-il)amminometilen-2-ossipropanoico ottenuto ha p.f. 163-164°C (immissione in bagno a 150°).

In 30 ml di acido acetico si scioglie 1 g dell'estere precedentemente ottenuto ed agitando si fa bollire a riflusso per una ora. Dopo raffreddamento si raccoglie il solido e lo si ricristallizza da etanolo. Il prodotto analiticamente puro di color

giallo scuro ha p.f. 188-189°C (non corr.).

Analisi elementare: per $C_{16}H_{11}N_3O_2$ (277,29)

calc. % C = 69,31; H = 3,99; N = 15,15;

trov. % C = 69,45; H = 4,10; N = 15,00.

ESEMPIO 5

4-Idrossimetil-7-fenilpirrolo/1,2-a/pirimidin-8-carbonitrile

In 30 ml di metanolo si sospendono a caldo 0,7 g di estere metilico dell'acido 7-fenil-8-cianopirrolo/1,2-a/pirimidin-4-carbossilico, ottenuto come riportato nell'esempio 4. Alla sospensione si aggiungono a piccole porzioni 0,42 g di sodio boroidruro provocando lo sviluppo di gas e la formazione di una colorazione giallo arancio. Diluendo con acqua e raffreddando si separa un solido cristallino giallo arancio che si ricristallizza da etanolo: p.f. 221-223°C (non corr.).

Analisi elementare: per $C_{15}H_{11}N_3O$ (249,28)

calc. % C = 72,28; H = 4,45; N = 16,86;

trov. % C = 72,30; H = 4,22; N = 16,58.

ESEMPIO 6

Estere metilico dell'acido 1,2,3,4-tetraidro-7-fenil-8-cianopirrolo/1,2-a/pirimidin-4-carbossilico

In 300 ml di metanolo si scioglie 1 g di estere metilico dell'acido 7-fenil-8-cianopirrolo/1,2-a/pirimidin-4-carbossilico, ottenuto come descritto nell'esempio 4; alla soluzione si aggiunge del carbone palladiato al 5% e si procede all'idrogenazione con apparecchio di Parr a 2,5 atm. per 12 ore. Dopo fil

trazione ed evaporazione del filtrato si ottiene un residuo cristallino solido che si ricristallizza da metanolo. Il prodotto analiticamente puro ha p.f. 155-158°C (non corr.).

Analisi elementare: per $C_{16}H_{15}N_3O_2$ (281,32)

calc. % C = 68,31; H = 5,37; N = 14,94;

trov. % C = 68,12; H = 5,35; N = 14,83.

ESEMPIO 7

Acido 4-metil-7-fenil-8-cianopirrolo/1,2-a/pirimidin-3-carbossilico

In una miscela di 30 ml di sodio idrossido al 10% e di 4 ml di etanolo si fanno bollire a riflusso 0,5 g di estere etilico dell'acido 4-metil-7-fenil-8-cianopirrolo/1,2-a/pirimidin-3-carbossilico per 9 ore. Dopo raffreddamento ed acidificazione con acido cloridrico si ottiene un solido color giallo intenso, che si cristallizza da etanolo: p.f. 265°C dec.

ESEMPIO 8

Acido 7-fenil-8-cianopirrolo/1,2-a/pirimidin-4-carbossilico

Partendo dall'estere metilico dell'acido 7-fenil-8-cianopirrolo/1,2-a/pirimidin-4-carbossilico, ottenuto secondo lo esempio 4, ed operando come descritto nell'esempio precedente, si ottiene l'acido che cristallizza da etanolo ed ha p.f. 220-222°C dec.

ESEMPIO 9

Estere etilico dell'acido 2-metil-7-fenil-8-cianopirrolo/1,2-a/pirimidin-4-carbossilico

- 13 -

Una miscela di 3,70 g di 2-ammino-3-ciano-4-fenilpirrolo e 3,16 g di estere acetilpiruvato d'etile viene bollita a riflusso per 1 ora in 50 ml di etanolo. Dopo raffreddamento si ottiene il prodotto del titolo assieme all'isomero o estere etilico dell'acido 4-metil-7-fenil-8-cianopirrolo/1,2-apirimidin-2-carbossilico. I due isomeri sono separati mediante TLC preparativa (eluente: cloroformio) ed isolando il prodotto del titolo con Rf maggiore, che si cristallizza da etanolo: p.f. 209-211°C (non corr.). L'altro isomero cristallizza in un solido giallo da etanolo ed ha p.f. 215-216°C (non corr.).

Analisi elementare: per $C_{18}H_{15}N_3O_2$ (305,34)

trov. % C = 70,81; H = 4,95; N = 13,76

ESEMPIO 10

Estere etilico dell'acido 2-ter-butil-7-fenil-8-cianopirrolo-
/1,2-apirimidin-4-carbossilico

Facendo reagire il 2-ammino-3-ciano-4-fenilpirrolo con il pivoloilpiruvato estere etilico, analogamente all'esempio precedente, si ottiene una miscela di due isomeri: il prodotto del titolo con p.f. 185-188°C (non corr.) e l'estere etilico dell'acido 4-ter-butil-7-fenil-8-cianopirrolo/1,2-apirimidin-2-carbossilico con p.f. 210-213°C (non corr.) che si separano mediante TLC preparativa (eluente: cloroformio).

===

• ESEMPIO 11Acido 4-metil-7-fenil-8-carbamoilpirrolo/1,2-a/pirimidin-3-carbossilico

O,5 Grammi di 3-(3-ciano-4-fenil-2-pirrolilammino)-2-acetil-2-propenoato di etile, preparato nell'Esempio 1, sono stati sciolti in 30 ml di H_2SO_4 85% e posti in stufa a 100°C per 4 giorni. Dopo aver aggiunto ghiaccio, si forma un precipitato bianco. P.f. 308-309°C dec. (EtOH).

ESEMPIO 12Acido 7-fenil-8-carbamoilpirrolo/1,2-a/pirimidin-4-carbossilico

O,5 Grammi di 8-ciano-7-fenilpirrolo/1,2-a/pirimidin-4-carbossilato di metile, preparato nell'Esempio 4, sono stati sciolti in 30 ml di H_2SO_4 85% e posti in stufa a 100°C per 4 giorni. Dopo aver aggiunto ghiaccio, si forma un precipitato giallo-oro. P.f. 217-220°C dec. (EtOH).

ESEMPIO 13Estere etilico dell'acido 4-7-difenil-8-cianopirrolo/1,2-a/pirimidin-3-carbossilico

1,85 Grammi di 2-ammino-3-ciano-4-fenilpirrolo e 2,48 g di etossimetilenbenzoilacetato di etile sono posti a riflusso in 50 ml di EtOH per 1 ora. A freddo precipita un prodotto cristallino. Il prodotto puro si presenta in cristalli gialli ed ha p.f. 176-177°C (EtOH).

===

===

• ESEMPIO 14

Estere dietilico dell'acido 7-fenil-8-cianopirrolo/1,2-a/-
pirimidin-3,4-dicarbossilico

1,85 Grammi di 2-ammino-3-ciano-4-fenilpirrolo e 2,44 g di etossimetilenossalacetato di etile sono posti a riflusso per 30'. A freddo si forma un precipitato. Il prodotto puro si presenta in cristalli giallo intenso ed ha p.f. 225-229°C (CH₃COOH).

ESEMPIO 15

3-Acetil-4-metil-7-fenilpirrolo/1,2-a/-pirimidin-8-carbonitrile

1,85 Grammi di 2-ammino-3-ciano-4-fenilpirrolo e 1,42 g di etossimetilenacetilacetone sono posti in 30 ml di EtOH a riflusso per 15'. A freddo si forma un precipitato. Il prodotto puro si presenta in cristalli gialli ed ha p.f. 238-239°C (CH₃COOH).

ESEMPIO 16

1,4-Diidro-7-fenil-8-cianopirrolo/1,2-a/-pirimidin-4-one

Una miscela di 1 g di 2-ammino-3-ciano-4-fenilpirrolo e di 5,52 g di sodio formilacetato d'etile viene bollita a riflusso per 4 ore. Si evapora quindi l'etanolo a pressione ridotta e si riprende il residuo nella minima quantità d'acqua sino ad ottenere una soluzione limpida, poi si aggiunge acido acetico sino a pH acido. Dopo riposo in ghiaccio per 12 ore, si raccoglie il solido separatosi e lo si cristallizza da etanolo. Il prodotto puro sotto forma di cristalli bianchi ha p.f. 268-270°C

• (non corr.).

Analisi elementare : per $C_{14}H_9N_3O$

calc. % C = 71,48; H = 3,85; N = 17,86;

trov. % C = 71,55; H = 3,90; N = 17,67.

ESEMPIO 17

1,4-Diidro-1-etil-7-fenil-8-cianopirrolo/1,2-a/pirimidin-4-one

Una miscela di 1,64 g di 1,4-diidro-7-fenil-8-cianopirrolo/1,2-a/pirimidin-4-one, ottenuto come descritto nell'esempio 16, 0,96 g di potassio carbonato anidro e 1,12 ml di ioduro di etile è agitata a freddo per 20 ore in 50 ml di dimetilformammide. Per diluizione con acqua, si separa un precipitato bianco che si cristallizza da dimetilformammide-acqua: p.f.

137-140°C (non corr.).

ESEMPIO 18

1,4-Diidro-1-etil-7-fenil-8-carbamoilpirrolo/1,2-a/pirimidin-4-one

In acido solforico all'85% si scioglie 1 g del prodotto ottenuto con il precedente esempio e lo si tiene a 70° per sei giorni. Si aggiunge ghiaccio e si estrae con cloroformio poi gli estratti cloroformici riuniti, seccati ed evaporati lasciano un residuo oleoso che si cristallizza da etanolo: prodotto bianco con p.f. 210-212°C (non corr.).

Analisi elementare: per $C_{16}H_{15}N_3O_2$ (281,32)

calc. % C = 68,31; H = 5,37; N = 14,94;

trov. % C = 68,52; H = 5,44; N = 14,72.

ESEMPIO 19

1,4-Diidro-1-etil-7-fenilpirrolo/1,2-a/pirimidin-4-one

A 0,5 g del prodotto ottenuto con l'esempio precedente si aggiunge 1 g di H_3PO_4 al 99%. Si scalda il tutto in un bagno ad olio alla temperatura di 180-185°C. Si lascia a tale temperatura sino a quando si sviluppa del gas, poi si versa la miscela di reazione in ghiaccio e la si neutralizza con ammoniaca concentrata e si estrae con cloroformio. Dopo essiccamento degli estratti cloroformici ed evaporazione del solvente si cristallizza il residuo da etanolo-acqua, ottenendo il prodotto cristallino bianco con p.f. 107-108°C.

Analisi elementare: per $C_{15}H_{14}N_2O$ (238,29)

calc. % C = 75,61; H = 5,92; N = 11,75;

trov. % C = 75,55; H = 5,98; N = 11,56.

ESEMPIO 20

Estere etilico dell'acido 1,4-diidro-4-ossi-7-fenil-8-ciano-
pirrolo/1,2-a/pirimidin-3-carbossilico

1° Metodo

Ad una soluzione di 5 g di 2-ammino-3-ciano-4-fenilpirrolo in 15 ml di etanolo si aggiungono 6 ml di etossimetilenmalonato dietilico al 98%. Agitando si fa bollire la miscela a riflusso per 30 minuti. Per raffreddamento cristallizza l'estere dietilico dell'acido 2-/(3-ciano-4-fenilpirrol-2-il)ammino/metilen/malonico con p.f. 175-176°C (non corr.).

3,0 Grammi di tale intermedio sciolti in 15 ml di dimetil-

- formammide e bolliti a refluxo per un'ora danno il composto, che cristallizza da dimetilformammide ed ha p.f. 314°C con dec.

2° Metodo

Una miscela di 1,83 g di 2-ammino-3-ciano-4-fenilpirrolo e di 4,32 g di etossimetilenmalonato dietilico è fusa ponendola in un bagno ad olio a 200-220° sino a quando la massa ripresa con etanolo, cristallizza da dimetilformammide. Il prodotto che si ottiene è identico a quello ottenuto con il 1° metodo.

ESEMPIO 21

Estere etilico dell'acido 1,4-diidro-1-etil-4-ossi-7-fenil-8-cianopirrolo/1,2-a/pirimidin-3-carbossilico

A 25 ml di dimetilformammide si aggiungono 2,36 g del prodotto ottenuto nell'esempio 20, 1,56 g di potassio carbonato anidro e 1,72 ml di etile ioduro. Si scalda la miscela a 50° per 36 ore poi si diluisce con acqua provocando la precipitazione di un solido, che è raccolto e cristallizzato da etanolo utilizzando carbone attivo. Il prodotto puro si presenta in cristalli bianchi ed ha p.f. 180-181°C (non corr.).

Analisi elementare: per $C_{16}H_{13}N_3O$ (263,30)

calc. % C = 72,99; H = 4,97; N = 15,96;

trov. % C = 73,07; H = 5,09; N = 15,73.

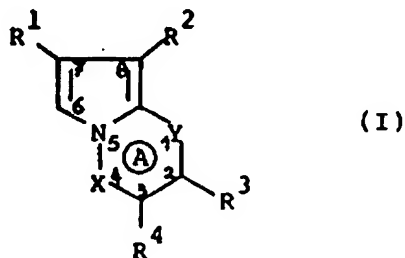
ESEMPIO 22

1,4-Diidro-1-etil-7-fenilpirrolo/1,2-a/pirimidin-4-one

- In 12 ml di acido solforico all'85% si fa reagire 1 g del prodotto ottenuto nell'esempio precedente scaldando a 70° per 6 giorni. Il precipitato ottenuto per trattamento con ghiaccio è fatto reagire con 1 g di acido fosforico al 99% in un bagno ad olio alla temperatura di 160-180°. Dopo fusione, si lascia nel bagno ad olio fino a completo sviluppo di gas. Per trattamento con acqua e ghiaccio, si ottiene un'opalescenza peciosa che estratta con cloroformio ed evaporato il solvente, dà un composto che per confronto cromatografico e spettroscopico è identico a quello ottenuto nell'esempio 19.

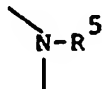
RIVENDICAZIONI

1. Composti pirrolo/1,2-a/pirimidinici di formula generale I

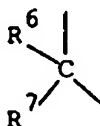


in cui R' rappresenta: idrogeno, metile, cicloalchile, fenile eventualmente sostituito, in particolare con gruppi idrossi, tienile, 2,3 o 4-piridile; R² può essere: idrogeno, gruppo amminico, amminometilico, carbossilico, carboammidico o ciano; R³ può rappresentare: idrogeno, alchile lineare o ramificato con 1-4 atomi di carbonio, fenile eventualmente sostituito, in particolare con gruppi idrossi, gruppo alcossicarbonilico con 1-2 atomi di carbonio; R⁴ può essere: idrogeno, metile, etile, fenile eventualmente sostituito, in particolare con gruppi idrossi, acetile, o gruppo alcossicarbonilico con 1-4 atomi di carbonio;

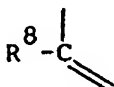
- l'anello A può contenere uno o due doppi legami; quando lo anello A contiene un solo doppio legame nella posizione 2,3, Y rappresenta un gruppo di formula



dove R^5 rappresenta un idrogeno, alchile lineare o ramificato con 1-4 atomi di carbonio o benzile ed X rappresenta un gruppo metilenico o un gruppo di formula



in cui R^6 e R^7 , considerati assieme, costituiscono un gruppo carbonilico, oppure uno dei due è idrogeno e l'altro un alchile lineare o ramificato con 1-4 atomi di carbonio, fenile eventualmente sostituito, in particolare con gruppi idrossi, o un gruppo alcossicarbonilico con 1-4 atomi di carbonio; quando l'anello A contiene due doppi legami nelle posizioni 1-2 e 3-4, Y rappresenta un atomo d'azoto ed X un gruppo di formula



dove R^8 rappresenta idrogeno, alchile lineare o ramificato con 1-4 atomi di carbonio, fenile eventualmente sostituito, in particolare con gruppi idrossi, o un gruppo alcossicarbonilico con 1-2 atomi di carbonio, loro sali con acidi organici o inorganici farmaceuticamente accettabili ed eventuali loro forme idrate.

2. Come composto secondo la rivendicazione 1, l'estere etilico dell'acido 4-metil-7-fenil-8-cianopirrolo/1,2-a/pirimidin-3-carbossilico.
3. Come composto secondo la rivendicazione 1, l'estere etilico dell'acido 1,4-diidro-4-metil-7-fenil-8-cianopirrolo/1,2-a/pirimidin-3-carbossilico.
4. Come composto secondo la rivendicazione 1, l'estere etilico dell'acido 1,4-diidro-1,4-dimetil-7-fenil-8-cianopirrolo/1,2-a/pirimidin-3-carbossilico.
5. Come composto secondo la rivendicazione 1, l'estere metilico dell'acido 7-fenil-8-cianopirrolo/1,2-a/pirimidin-4-carbossilico.
6. Come composto secondo la rivendicazione 1, il 4-idrossimetil-7-fenilpirrolo/1,2-a/pirimidin-8-carbonitrile.
7. Come composto secondo la rivendicazione 1, l'estere metilico dell'acido 1,2,3,4-tetraidro-7-fenil-8-cianopirrolo/1,2-a/pirimidin-4-carbossilico.
8. Come composto secondo la rivendicazione 1, l'acido 4-metil-7-fenil-8-cianopirrolo/1,2-a/pirimidin-3-carbossilico.
9. Come composto secondo la rivendicazione 1, l'acido 7-fenil-8-cianopirrolo/1,2-a/pirimidin-4-carbossilico.
10. Come composto secondo la rivendicazione 1, l'estere etilico dell'acido 2-metil-7-fenil-8-cianopirrolo/1,2-a/pirimidin-4-carbossilico.
11. Come composto secondo la rivendicazione 1, l'estere etilico dell'acido 2-ter-butil-7-fenil-8-cianopirrolo/1,2-a/pirimidin-4-

carbossilico.

12. Come composto secondo la rivendicazione 1, 1',1,4-diidro-7-fenil-8-cianopirrolo/1,2-a/pirimidin-4-one.

13. Come composto secondo la rivendicazione 1, 1',1,4-diidro-1-etil-7-fenil-8-cianopirrolo/1,2-a/pirimidin-4-one.

14. Come composto secondo la rivendicazione 1, 1',1,4-diidro-1-etil-7-fenil-8-carbamoilpirrolo/1,2-a/pirimidin-4-one.

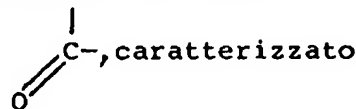
15. Come composto secondo la rivendicazione 1, 1',1,4-diidro-1-etil-7-fenilpirrolo/1,2-a/pirimidin-4-one.

16. Come composto secondo la rivendicazione 1, l'estere etilico dell'acido 1,4-diidro-4-ossi-7-fenil-8-cianopirrolo/1,2-a/pirimidin-3-carbossilico.

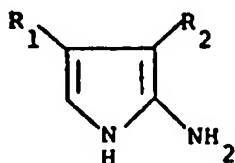
17. Come composto secondo la rivendicazione 1, l'estere etilico dell'acido 1,4-diidro-1-etil-4-ossi-7-fenil-8-cianopirrolo/1,2-a/pirimidin-3-carbossilico.

18. Come composto secondo la rivendicazione 1, 1',1,4-diidro-1-etil-7-fenilpirrolo/1,2-a/pirimidin-4-one.

19. Procedimento di preparazione dei composti di formula I in cui X è diverso da un gruppo di formula



dal fatto che si fanno reagire 2-amminopirroli di formula II



(II)

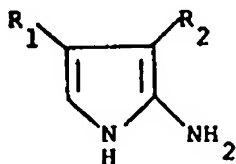
in cui R₁ e R₂ hanno gli stessi significati della rivendicazio-

- ne 1 e, nel caso R_2 sia un gruppo amminico, questo è preventivamente protetto, con chetoesteri scelti nel gruppo consistente di etossimetilenacetoacetato di etile, etossimetilenpiruvato di metile, acetonossalato di etile, pivaloilpiruvato di etile e che i composti così ottenuti sono quindi eventualmente ridotti a 1,4-diidroderivati, alchilati all'azoto in posizione 1 o sottoposti a idrolisi dei gruppi alcossicarbonilici eventualmente presenti.

20. Procedimento di preparazione dei composti di formula I in cui X è un gruppo di formula



che si fanno reagire 2-amminopirroli di formula II



(II)

in cui R_1 e R_2 hanno gli stessi significati della rivendicazione 1 e, nel caso R_2 sia un gruppo amminico, questo è preventivamente protetto, con sodio formilacetato di etile o con etossimetilenmalonato dietilico e che i composti così ottenuti sono eventualmente sottoposti a reazioni di N-alchilazione, idrolisi e decarbossilazione.

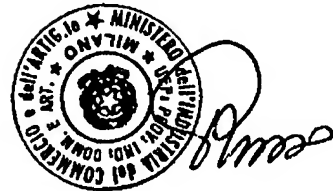
21. Composizioni farmaceutiche solide, semisolidi o liquide per somministrazioni orali, parenterali, rettali o topiche da utilizzare in terapia umana e/o animale, caratterizzate dal

fatto che come principio attivo contengono uno o più composti
secondo le rivendicazioni 1-18.

Milano, 10 dicembre 1985

Il Mandatario
(Dr. Fabrizio Minoja)
dello Studio Consulenza Brevettuale s.r.l.

Fabrizio Minoja



23158 A/ 85



ATTO DI DESIGNAZIONE DEGLI INVENTORI

I sottoscritti GIUSEPPE BIANCHETTI ed altri (vedi lettera d'incarico) dello Studio Consulenza Brevettuale s.r.l., mandatarî del CONSIGLIO NAZIONALE DELLE RICERCHE, avente sede in Piazzale Aldo Moro, 7 - ROMA,

d i c h i a r a n o

che gli inventori della domanda di brevetto per invenzione industriale dal titolo:

"COMPOSTI ETEROCICLICI DOTATI DI ATTIVITA' TERAPEUTICA"

depositata il 10 dicembre 1985

sono i Signori:

1. Lorenzo Pecori Vettori
2. Gabriella Auzzi Mattioli
3. Fabrizio Bruni
4. Annarella Costanzo
5. Renato Pirisino.

Il Mandatario
(Dr. Fabrizio Minoja)
dello Studio Consulenza Brevettuale s.r.l.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.